

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 10 月 23 日 (23.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/087120 A1

- (51) 国際特許分類: C07J 1/00,
A61K 31/566, A61P 19/10, 35/00, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/04222
- (22) 国際出願日: 2003 年 4 月 2 日 (02.04.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2002-100158 2002 年 4 月 2 日 (02.04.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 名瀬 義明 (NABUCHI, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 荒谷 弘 (ARAYA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 川田 雪 (KAWATA, Setsu) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 森川 一実 (MORIKAWA, Kazumi) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 神辺 義剛 (KANBE, Yoshitake) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 大竹 義仁 (OHTAKE, Yoshihito)

[JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 海宝 晋一 (KAIHO, Shinichi) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 谷口 健治 (TANIGUCHI, Kenji) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 恒成 利明 (TSUNENARI, Toshiaki) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 高須 尚 (TAKASU, Hisashi) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

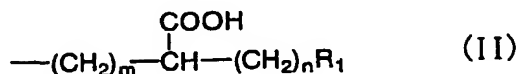
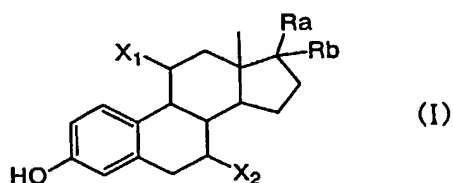
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: ESTRONE DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: エストロン誘導体およびその製造方法



(57) Abstract: A compound represented by the formula (I): (I) (wherein X₁ and X₂ each independently represents hydrogen or a group represented by the formula (II); (II) R₁ represents C₁₋₇ linear or branched halogenoalkyl; Ra represents hydroxy and Rb represents C₂₋₅ linear or branched alkynyl, or Ra and Rb represent carbonyl in cooperation with the carbon atom bonded thereto; m is an integer of 2 to 14; and n is an integer of 2 to 7; provided that not both of X₁ and X₂ are hydrogen), a stereoisomer thereof, a hydrate of either, or a salt or ester of any of these. Also provided is a medicinal composition containing the compound in an amount effective for treatment.

[続葉有]

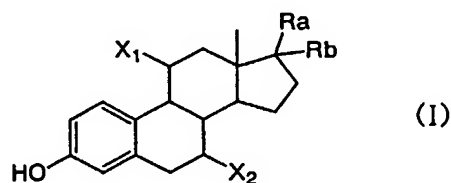


添付公開書類:
— 国際調査報告書

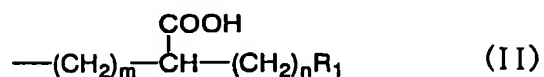
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、式 (I)



(式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (II))



で表される基を表し、 R_1 は炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 R_a は水酸基を表し、 R_b は炭素数2～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表し、または R_a および R_b は、それらが結合している炭素原子と一緒にカルボニル基を表し、 m は2～14の整数であり、 n は2～7の整数である。ただし、 X_1 および X_2 は同時に水素原子であることはない。)で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを提供する。また、本発明は、当該化合物を治療有効量含む医薬組成物を提供する。

明細書

エストロン誘導体およびその製造方法

技術分野

- 5 本発明は、新規なエストロン誘導体、その製造方法および該誘導体を含む医薬に関する。

背景技術

- 10 骨は、絶えず骨吸収と骨形成とを行っている、動的な器官であることが知られている。通常は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成とのバランスが保たれることにより、骨量は一定に制御されている。しかし、そのバランスが崩れ、骨吸収が骨形成を上回る状態が続くと骨粗鬆症の発症に至ると考えられている。

- 破骨細胞は、単球・マクロファージ系の造血細胞に由来する多核細胞である。
- 15 破骨細胞前駆細胞は、破骨細胞分化因子であるRANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) による刺激、および骨芽細胞から分泌されるM-CSFによる刺激を受けることにより破骨細胞に分化する。RANKLは、骨吸収因子により骨芽細胞膜上に発現し、破骨細胞前駆細胞膜上に発現するレセプターであるRANK (Receptor Activator of NF- κ B)
- 20 tor of NF- κ B) を介して、破骨細胞前駆細胞にシグナルを伝達し、破骨細胞分化を促進することが知られている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 3597-3602, 1998.、実験医学 Vol.16 No.11 1372-1379, 1998.、日本臨床60巻, 増刊号3, 679-687, 2002.、Biochem. Biophys. Res. Commun. 253, 395-400, 1998等)。

- 25 一方、RANKLの機能を抑制した場合の作用については、破骨細胞前駆細胞の破骨細胞への分化を抑制する分子であるOPG (osteoprotegerin) を用いて明らかにされている。OPGはRANKLのデコイ受容体であり、RANKLの機能を抑制することにより破骨細胞前駆細胞の破骨細胞への分化を抑制することが知られている (日本臨床60巻, 増刊号3, 679-687, 2002.等)。

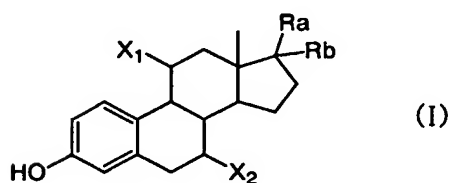
例えば、OPGの正常ラットへの投与により、用量依存的な骨密度増加、骨重量増加が観察されること (Endocrinology. 139, 1329-1337, 1998)、OPG過剰発現マウスにおいて破骨細胞減少、長管骨や脊椎の骨密度増加が観察されること (Cell. 89, 309-319, 1997)、OPG遺伝子欠損モデルマウスにおいて骨粗鬆症様の症状が観察されること (Biochem. Biophys. Res. Commun., 247, 610-615, 1998. Genes. Dev., 12, 1260-1268, 1998)、卵巣摘出モデルラットへのOPG (誘導体) 投与により破骨細胞減少、骨量増加が観察されること (Cell. 89, 309-319, 1997, 日本臨床60巻, 増刊号3, 679-687, 2002)、等が報告されている。

したがって、RANKLの機能を抑制することにより破骨細胞前駆細胞の破骨細胞への分化を抑制することができれば、骨吸収を抑制し、または、骨量を増加させることができ、骨粗鬆症の予防または治療剤として有効であることが期待できる。

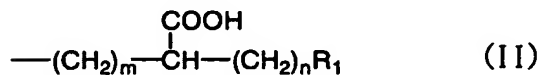
発明の開示

本発明は、医薬として有用なエストロン誘導体を提供することを目的とする。
本発明者らは、上記の従来技術の有する課題に鑑み鋭意研究を重ねた結果、式 (I) で表されるエストロン誘導体が、医薬として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、式 (I)



(式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



で表される基を表し；

R_1 は炭素数 1 ~ 7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲンアルキル基を表し、

R aは水酸基を表し、R bは炭素数2～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表し、またはR aおよびR bは、それらが結合している炭素と一緒にカルボニル基を表し；

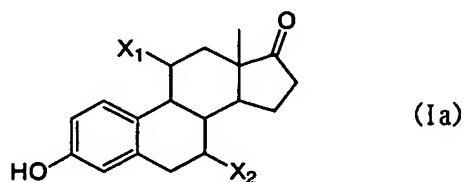
mは2～14の整数であり；

5 nは2～7の整数である。

ただし、X₁およびX₂は同時に水素原子であることはない。）

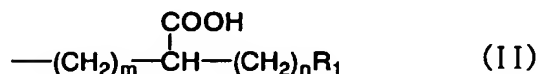
で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを提供する。

また、本発明は、式（I a）



10

（式中、X₁およびX₂は、独立して水素原子または式（I I）



15 で表される基を表し；

R₁は炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲンアルキル基を表し；

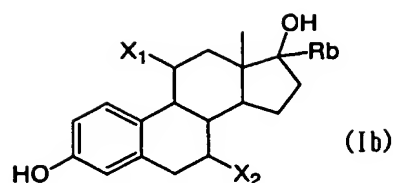
mは2～14の整数であり；

nは2～7の整数である。

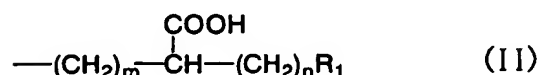
ただし、X₁およびX₂は同時に水素原子であることはない。）

20 で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを提供する。

さらに、本発明は、式（I b）



(式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



5

で表される基を表し、

R_1 は炭素数 1～7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を表し；

R_b は炭素数 2～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表し；

m は 2～14 の整数であり；

10

n は 2～7 の整数である。

ただし、 X_1 および X_2 は同時に水素原子であることはない。)

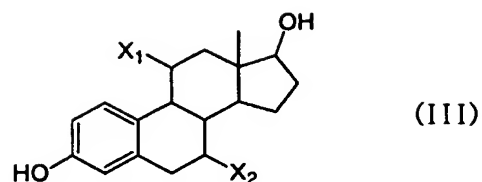
で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを提供する。

また、本発明は、治療有効量の式 (I) で示される化合物、その立体異性体、

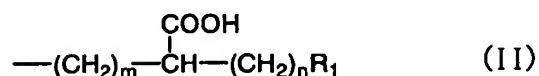
15 若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを有効成分として含有する医薬組成物を提供する。当該医薬組成物は、特に限定されるものではないが、例えば、骨粗鬆症の予防または治療、もしくは乳癌の予防または治療に用いることができる。また、式 (I) で示される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルは、

20 当該化合物を治療有効量含有する医薬品の製造に使用されうる。当該医薬品は、特に限定されるものではないが、例えば、骨粗鬆症の予防または治療、もしくは乳がんの予防または治療に用いることができる。

また、本発明は、式 (I I I)



(式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



5

で表される基を表し；

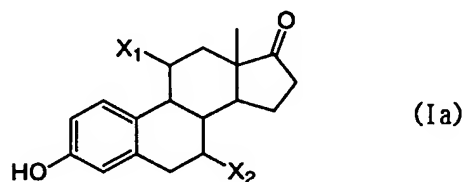
R_1 は炭素数 1～7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を表し；

m は 2～14 の整数であり、

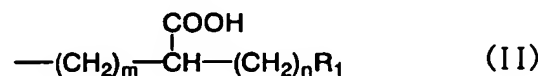
n は 2～7 の整数である。

10 ただし、 X_1 および X_2 は同時に水素原子であることはない。)

で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを酸化する工程を含む、式 (I a)



15 (式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



で表される基を表し；

R_1 は炭素数 1～7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を表し；

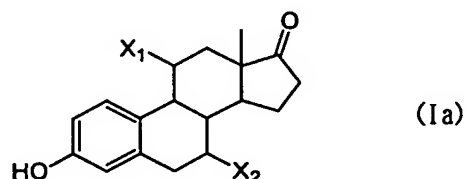
20 m は 2～14 の整数であり；

n は 2～7 の整数である。

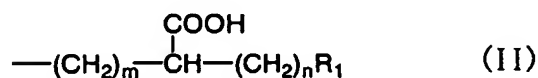
ただし、 X_1 および X_2 は同時に水素原子であることはない。)

で示される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを製造する方法を提供する。

加えてさらに、本発明は、式 (I a)



(式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



10 で表される基を表し；

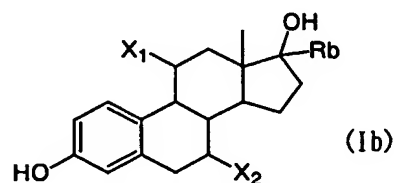
R_1 は炭素数 1～7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲンアルキル基を表し；

m は 2～14 の整数であり；

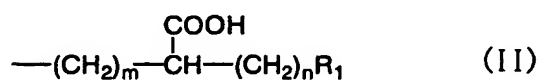
n は 2～7 の整数である。

ただし、 X_1 および X_2 は同時に水素原子であることはない。)

15 で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルをアルキニル化する工程を含む、式 (I b)



(式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



20

で表される基を表し；

R₁は炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を表し；

R_bは炭素数2～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表し；

mは2～14の整数であり；、

5 nは2～7の整数である。

ただし、X₁およびX₂は同時に水素原子であることはない。）

で示される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを製造する方法を提供する。

10 図面の簡単な説明

図1は、試験例1に記載した手順に従って、48穴プレートを用いて1穴あたりに産生された成熟破骨細胞数をn＝3で評価した時の平均値とSDを示したグラフである。

15 本発明を実施するための形態

R₁における炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基におけるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、特にフッ素が好ましい。ハロゲン原子の数としては1以上であればよい。2以上のハロゲン原子を有している場合には、それらが同一であっても異なってもよいが、同一であることが好ましく、パーハロゲノアルキルであることが好ましい。

20 R₁における炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基におけるアルキル基としては、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、さらに炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、すなわちメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基が好ましく、特に、n-ブチル基が好ましい。

25 本発明における炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピ

ル、2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピルなどがあげられる。

- R₁における炭素数1~7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基としては、炭素数1~5の直鎖もしくは分枝鎖状のパーハロゲノアルキル基が好ましく、さらに炭素数1~5の直鎖もしくは分枝鎖状のパーフルオロアルキル基が好ましく、具体例としては、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロ-n-プロピル、ヘプタフルオロ-i-プロピル、ノナフルオロ-n-ブチル、ノナフルオロ-i-ブチル、ノナフルオロ-sec-ブチル、ノナフルオロ-tert-ブチル、ウンデカフルオロ-n-ペンチル、オクタフルオロ-1-トリフルオロメチル-ブチル、オクタフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブチル、オクタフルオロ-3-トリフルオロメチル-ブチル、ペンタフルオロ-1, 1-ビス-トリフルオロメチル-プロピル、ペンタフルオロ-1, 2-ビス-トリフルオロメチル-プロピル、ペンタフルオロ-2, 2-ビス-トリフルオロメチル-プロピル、ヘキサフルオロ-1-ペンタフルオロエチルプロピルなどが挙げられるが、特にノナフルオロ-n-ブチル基が好ましい。
- 15 R_aが水酸基の場合、R_bにおける炭素数2~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基の具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、1-n-ペンチニル基、3-メチル-1-ブチニル基などが挙げられる。また、R_aおよびR_bは、それらが結合している炭素原子と一緒になってカルボニル基(-C(=O)-)を表す。R_aおよびR_bの組み合わせの具体例としては、R_aが水酸基で、R_bがエチニル基の組み合わせが挙げられる。
- 20

mとしては、4, 5, 6, 7, 8, 9および10から選ばれる整数が好ましく、さらに8が好ましい。

nとしては、2, 3, 4, 5および6から選ばれる整数が好ましく、さらに3が好ましい。

- 25 本発明化合物には立体異性体が存在するが、それぞれの立体異性体、およびそれらの混合物は全て本発明に含まれる。本発明における立体異性体は幾何異性体、光学異性体及びジアステレオ異性体を包含する。式(I)で示されるステロイド母核の不斉点については、式(II)で示される基が7 α -位または11 β -位で結合していることが特に好ましい。また、R_aが水酸基の場合、R_aが17 β

一位に、R^bが、17 α -位に結合するのが好ましい。また、式(I I)で示される基におけるカルボン酸、またはカルボン酸塩もしくはカルボン酸エステルの結合する炭素について、RまたはS配置である化合物はいずれも好ましい。

本発明の化合物は水和物として得ることもできる。

- 5 また、本発明化合物の立体異性体を単一に得る方法としては、立体異性体の混合物をキラルカラムを用いて分割する方法があげられる。キラルカラムを用いる方法は、例えば、CHIRALPAK-OT(+), OP(+), AD, CHIRALCEL-OA, OB, OJ, OK, OC, OD, OF, OG等(商品名:ダイセル社製)を用いて行なわれる。さらに、単一の立体異性体を出発物質として用いることにより、対応する本発明の化合物の単一の立体異性体を得ることも
10 できる。

- 本発明の化合物は塩として得ることもでき、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属塩、セリウム、サマリウムなどの希土類金属、その他、亜鉛、スズなどの金属塩があげ
15 られる。本発明における塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩があげられる。

- 本発明の化合物はエステルとして得ることもできる。エステルとしては、例えば、メチルエステル、エチルエステル、*t*-ブチルエステルなどの低級アルキル
20 エステル、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル、テトラヒドロピラニルエステル、メトキシエトキシメチルエステル、ベンジルオキシメチルエステル、フェナシルエステル、ジアシルメチルエステル、フタルイミドメチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、2-クロロエチルエステル、2-(トリメチルシリル)エチルエステル、2-メチルチオエチルエステル、2-
25 -(*p*-トルエンスルホニル)エチルエステルなどの置換低級アルキルエステル、ベンジルエステル、ジフェニルメチルエステル、トリフェニルメチルエステル、*p*-ニトロベンジルエステル、*p*-メトキシベンジルエステル、2-(9, 10-ジオキソ)アンスリルメチルエステルなどの置換ベンジルエステルおよびトリメチルシリルエステル、*t*-ブチルジメチルシリルエステル、フェニルジメチル

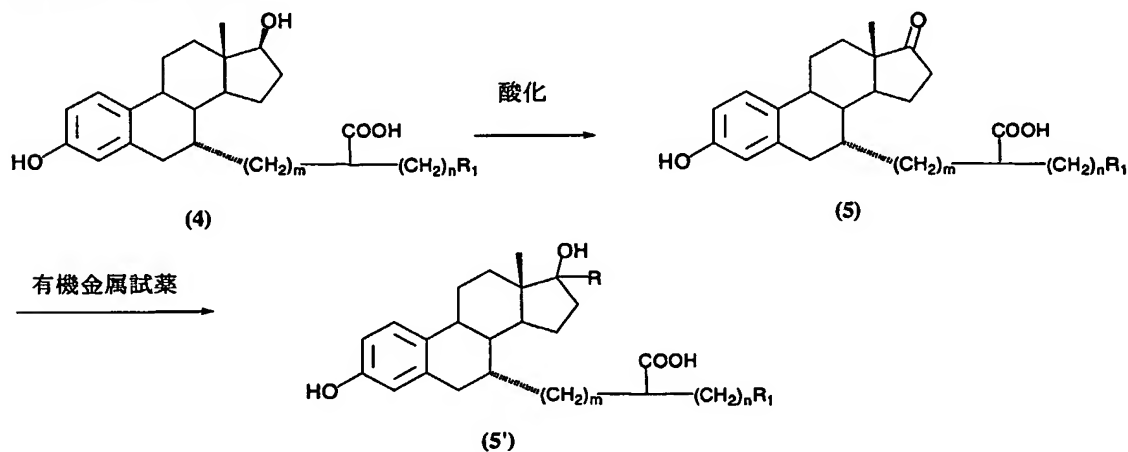
シリルエステルなどのシリルエステルなどがあげられる。

本発明に包含される化合物は、1種もしくはそれ以上の薬学的に許容し得る希釈剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、補助剤、防腐剤、緩衝剤、結合剤、安定剤等を含む薬学的組成物として、目的とする投与経路に応じ、適当な任意の形態にして投与することができる。投与経路は非経口的経路であっても経口的経路であってもよい。

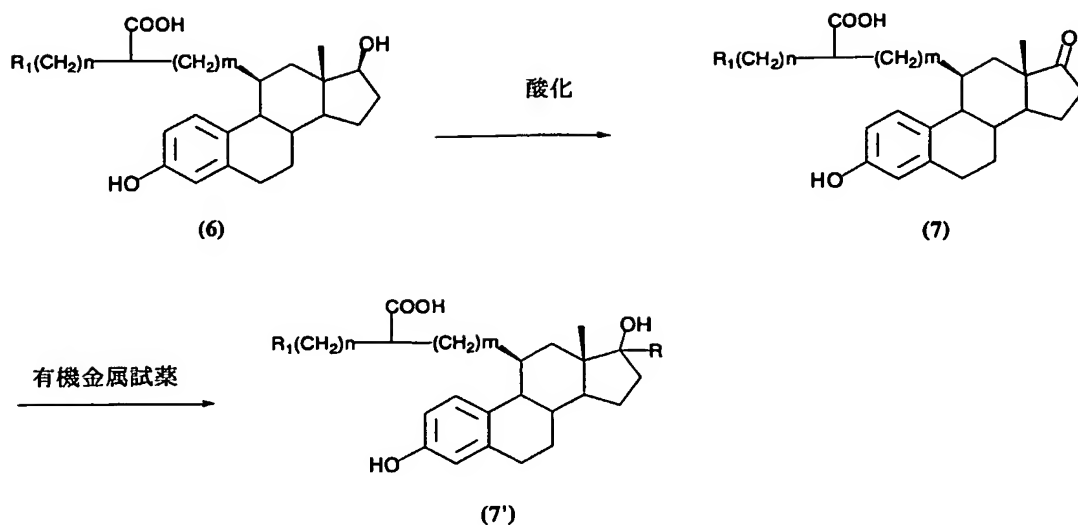
本発明化合物の投与量は、患者の体型、年齢、体調、疾患の度合い、発症後の経過時間等により、適宜選択することができるが、著しく優れた経口活性が期待できるので、例えば、経口投与の場合には、一般に0.1～500mg/day/personの用量で使用され、非経口投与（静注、筋注、皮下注）の場合には、一般に0.1～1000mg/day/personから0.1～1000mg/month/personの用量で使用される。

式（I）で示される化合物は、下記反応図式AおよびBのいずれかに図示されている方法によって製造することができる。なお、反応図式AおよびBにおいて、n、m、R₁は、式（II）に定義したとおりである。

反応図式A（方法A）



20 反応図式B（方法B）



(方法A)

- 5 式(5)によって表される化合物は以下の方法で合成することができる。式(4)によって表される化合物を出発物質とし、Oppenauer酸化、Jones酸化、PCC酸化、Swern酸化、あるいはルテニウム酸化(TPAP等)などで17位の水酸基を酸化することで式(5)によって表される化合物を合成することができる。

- また、式(5)によって表される化合物を当該反応に対して不活性な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、などのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、トルエン、ジクロロメタン)中で、 -78°C および反応混合物の沸点の間、好ましくは -78°C から室温で、有機金属試薬(RLi、RNa、RK、RMgX、RR'R''Al、RR'Zn等、Rは炭素数2~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、R'、R''は炭素数2~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基を示す。)と反応させ、式(5')によって表される化合物を得ることができる。
- 10
- 15

- 酸化をOppenauer酸化で行う場合、Oppenauer酸化に通常用いられる金属試薬および酸化剤存在下で反応を行えばよく、ここで用いられる金属試薬としては、例えばアルミニウムアルコキシド、ジルコニウムアルコキシド、またはルテニウム試薬類などがあげられる。アルミニウムアルコキシドとしては、アルミニウムト
- 20

- リイソプロポキシド、アルミニウムトリ *tert*-ブトキシド、アルミニウムトリフェノキシド、アルミニウムトリエトキシドなどが好ましく、さらにはアルミニウムトリイソプロポキシド、アルミニウムトリ *tert*-ブトキシドが好ましい。ジルコニウムアルコキシドとしては、ジルコニウムエトキシド、ジルコニウムプロポキシド、ジルコニウムイソプロポキシド、ジルコニウム *tert*-ブトキシドが好ましく、さらにはジルコニウム *tert*-ブトキシドが好ましい。ルテニウム試薬としては、通常市販されているルテニウム試薬が好ましく、ルテニウムジクロリドトリストリフェニルホスフィンが好ましい。ここで使用される金属試薬の量は、0.1当量～2当量が好ましく、さらに0.5当量～1.1当量が好ましい。ここで用いられる酸化剤としては、一般にOppenauer酸化に用いられるケトンやアルデヒドを用いることができ、例えばアセトン、シクロヘキサノン、アセトフェノン、*p*-ベンゾキノン、ニトロ基などの置換基を有してもよいベンズアルデヒド、クロラールなどが好ましく、さらにシクロヘキサノンまたはベンズアルデヒドが好ましい。ここで使用される酸化剤の量は1当量～100当量が好ましく、さらに5当量～10当量が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる反応に不活性な溶媒を用いることができ、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタンなどが好ましく、トルエンが好ましい。反応溶媒に対する濃度は、0.01Mから2.0Mが好ましく、反応速度および反応収率、不斉点の異性化を考慮すると、0.05Mから0.1Mが好ましい。反応温度は、0℃～200℃が好ましく、さらに25℃～120℃が好ましい。

ここで、式(4)で表される化合物の単一の立体異性体を出発物質として用いることにより、対応する式(5)で表される化合物の単一の立体異性体を製造することができる。

- なお、出発物質である式(4)によって表される化合物はW001/42186に記載された方法により合成することができる。式(4)で表される化合物の単一の立体異性体もW001/42186に記載された方法により得ることができる。

(方法B)

式(7)によって表される化合物は、式(6)で表される化合物を出発物質とし、前記[方法A]と同様にして合成することができる。また、式(7')によ

って表される化合物は、式（７）で表される化合物を出発物質とし、前記【方法 A】と同様にして合成することができる。なお、出発物質である式（６）によって表される化合物は W001/42186 号公報に記載された方法により合成することができる。

5

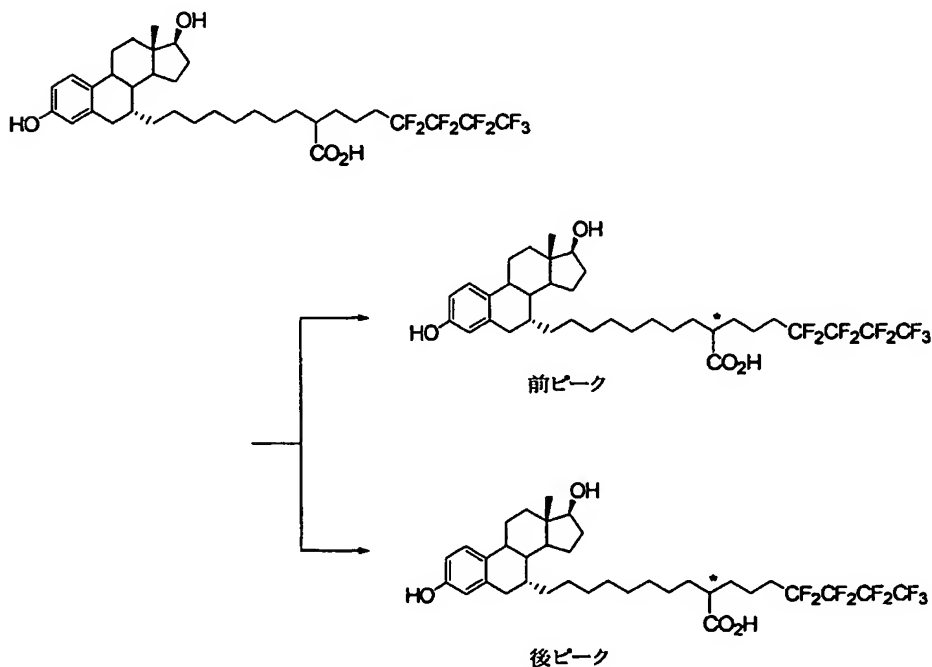
実施例

以下に実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

10 [実施例 1]

[工程 1] 10- (3, 17 β -dihydroxyestra-1, 3, 5 (10)-trien-7 α -yl) -2- (4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl) decanoic acid の光学分割

15

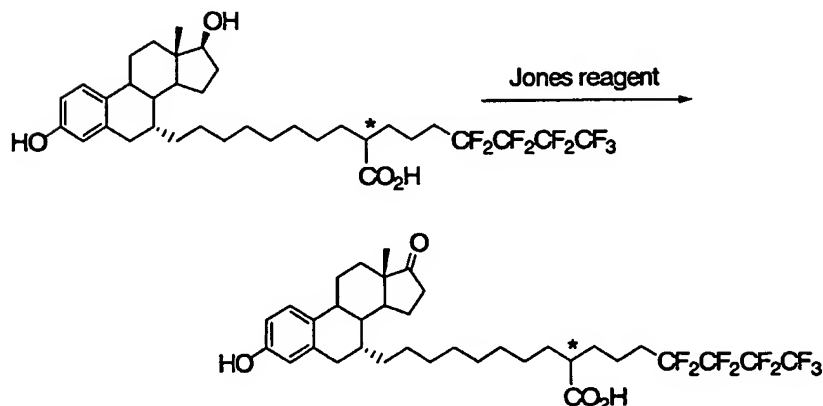


10-(3, 17 β -dihydroxyestra-1, 3, 5(10)-trien-7 α -yl)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl) decanoic acidはW001/42186号公報記載の方法に従って製造した。

- 5 キラルカラムとしてキラルパックADを用い、移動相としてヘキサン、イソプロパノール、酢酸の混合溶媒(ヘキサン：イソプロパノール：酢酸=90：10：0.1)を用いて10-(3, 17 β -dihydroxyestra-1, 3, 5(10)-trien-7 α -yl)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl) decanoic acid、138 gの分割を行い、第1成分(前ピーク) 58.3 g、および第2成分(後ピーク) 58.8 gを得た。

[工程2]

15

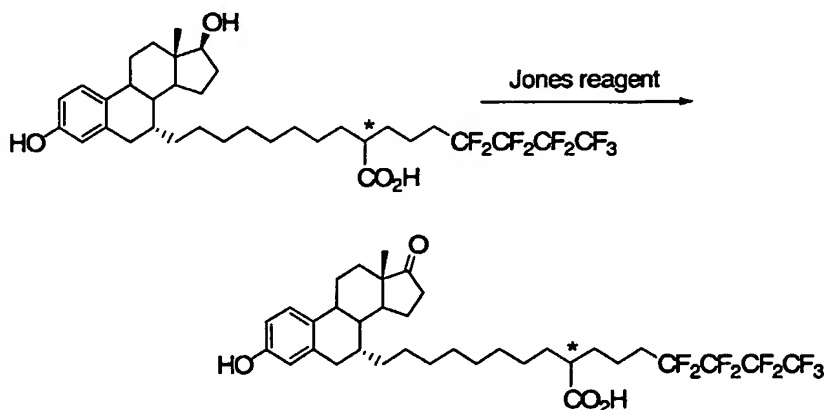


- 20 工程1で得られた第2成分 (2.71 g, 3.86 mmol) をアセトン(40 ml)に溶解させ、別途調製したJones試薬を反応溶液が茶褐色を呈するまで、-10℃にてゆっくりと滴下した。薄層クロマトグラフィー

(TLC)にて反応終了を確認後、さらに30分攪拌し、反応液にイソプロピルアルコールを加えた。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下、有機溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）にて精製し、10-(3-hydroxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-7 α -yl)-2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoroheptyl)decanoic acid（化合物1）（1.51 g, 56%）を得た。

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃): δ 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H, C1-CH), 6.64 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H, C2-CH), 6.56 (d, J=2.4Hz, 1H, C4-CH), 2.89 (dd, J=16.0, 3.4Hz, 1H), 2.73 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.58-2.30 (m, 4H), 2.23-1.80 (m, 8H), 1.80-1.00 (m, 25H), 0.91 (s, 3H).

[実施例 2]

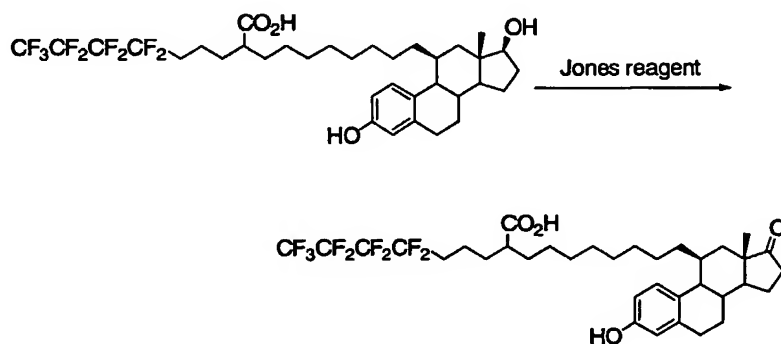


実施例1の工程1で得られた第1成分（2.78 g, 3.96 mmol）をアセトン（40 ml）に溶解させ、別途調製したJones試薬を反応溶液が茶褐色を呈するまで、-10℃にてゆっくりと滴下した。TLCにて反応終了を確認後、さらに30分攪拌し、反応液にイソプロピルアルコールを加えた。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸ナト

リウムにて乾燥した。減圧下、有機溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２）にて精製し、 $10-(3-hydroxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-7\alpha-yl)-2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoroheptyl)decanoic acid$ （化合物２）（１．５５ ｇ，５６％）を得た。

^1H-NMR (270MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 (d, $J=8.4Hz$, 1H, C1-CH), 6.64 (dd, $J=2.4, 8.4Hz$, 1H, C2-CH), 6.56 (d, $J=2.4Hz$, 1H, C4-CH), 2.89 (dd, $J=16.0, 3.4Hz$, 1H), 2.73 (d, $J=16.0Hz$, 1H), 2.58-2.30 (m, 4H), 2.23-1.80 (m, 8H), 1.80-1.00 (m, 25H), 0.91 (s, 3H).

[実施例 3]



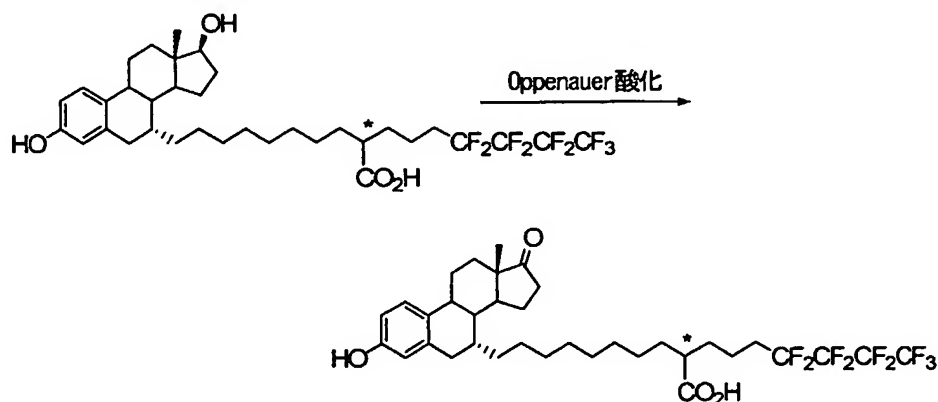
15

$10-(3,17\beta-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11\beta-yl)-2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoroheptyl)decanoic acid$ (57 mg, 0.08 mmol) をアセトン (1.0 ml) に溶解させ、別途調製した Jones 試薬を反応溶液が茶褐色を呈するまで、 $-10^{\circ}C$ にてゆっくりと滴下した。TLC にて反応終了を確認後、さらに 30 分攪拌し、反応液にイソプロピルアルコールを加えた。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下、有機溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２）

にて精製し、10-(3-hydroxy-17-oxo-estra-1, 3, 5(10)-trien-11 β -yl)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7-nonafluoroheptyl) decanoic acid (化合物3) (32 mg, 56%)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): δ 7.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, C1-CH), 6.64 (dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H, C2-CH), 6.56 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, C4-CH), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.61-2.30 (m, 5H), 2.20-1.92 (m, 8H), 1.80-1.00 (m, 24H), 1.03 (s, 3H).

[実施例4]



10

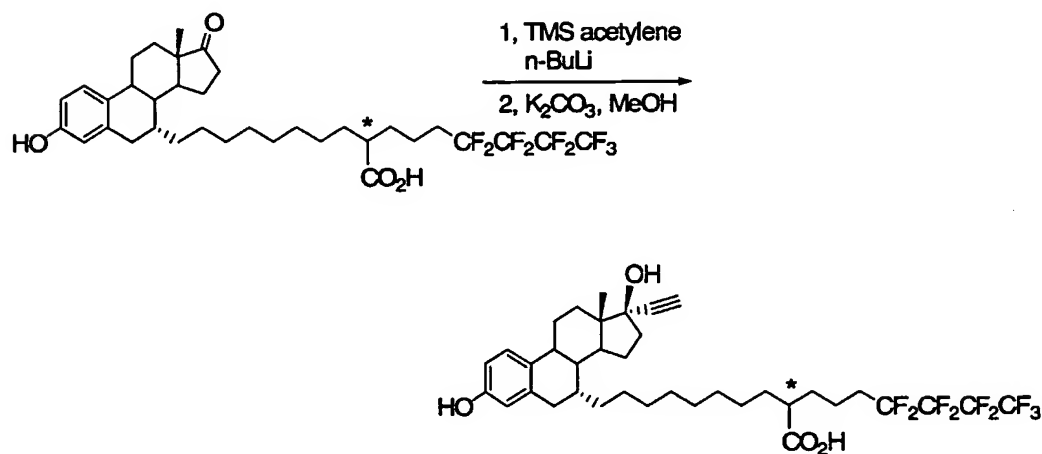
- 実施例1の工程1の方法に従って得られた第2成分 (2.71 g, 3.86 mmol) およびシクロヘキサノン (3.78 g, 38.6 mmol) をトルエン (40 ml) に溶解し、アルミニウムトリtert-ブトキシド (1.05 g, 4.25 mmol) を室温にて加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を100℃まで加熱し、2時間攪拌した後、反応液を室温まで冷却した。反応液に1N塩酸水溶液および酢酸エチルを加え激しく攪拌したのち、一昼夜放置した。有機層を抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下、有機溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン：ヘキサン=1：2) にて精製し、10-(3-hydroxy-17-oxo-estra-1, 3, 5(10)-trien-7
- 15
- 20

α -yl)-2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorooheptyl) decanoic acid (1.51 g, 89%)
を得た。

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃): δ 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H, C1-CH), 6.64 (dd, J=2.4,
5 8.4Hz, 1H, C2-CH), 6.56 (d, J=2.4Hz, 1H, C4-CH), 2.89 (dd, J=16.0,
3.4Hz, 1H), 2.73 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.58-2.30 (m, 4H), 2.23-1.80 (m, 8H),
1.80-1.00 (m, 25H), 0.91 (s, 3H).

[実施例 5]

10



トリメチルシリルアセチレン (3.9 ml, 27.8 mmol) を脱水テトラヒドロフラン
(27 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、-78℃に冷却した。n-ブチルリチウムの
15 ヘキサン溶液 (17.14 ml, 27.16 mmol) を-78℃のままゆっくりと滴下し、その
温度のまま10分間攪拌した。続けて、実施例 4 で得られた化合物 1 (3.9 g, 5.54
mmol) をテトラヒドロフラン (27 ml) に溶解した溶液を、-78℃にて先に調製し
た反応溶液に加えた。10分攪拌した後、室温まで昇温し、さらに1時間半攪拌し
た。再度0℃に冷却した後、反応液にメタノールを加え反応を終結させた。続け
20 て炭酸カリウム (4.0 g) を加え、室温にて3時間攪拌した。希塩酸水を加え
(~pH 1)、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸
ナトリウムにて乾燥した。減圧下、有機溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（アセトン：ヘキサン＝１：４～１：２）、さらに中圧分取カラム精製装置を用いて、オクタデシルカラムクロマトグラフィー（RP-18カラム、アセトニトリル：水＝７５：２５）にて精製し、 $10-(3,17\beta\text{-di-}$
 $5\text{-trien-}7\alpha\text{-yl})-2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7\text{-nonafluoroheptyl})\text{decanoic acid}$ （化合物４）

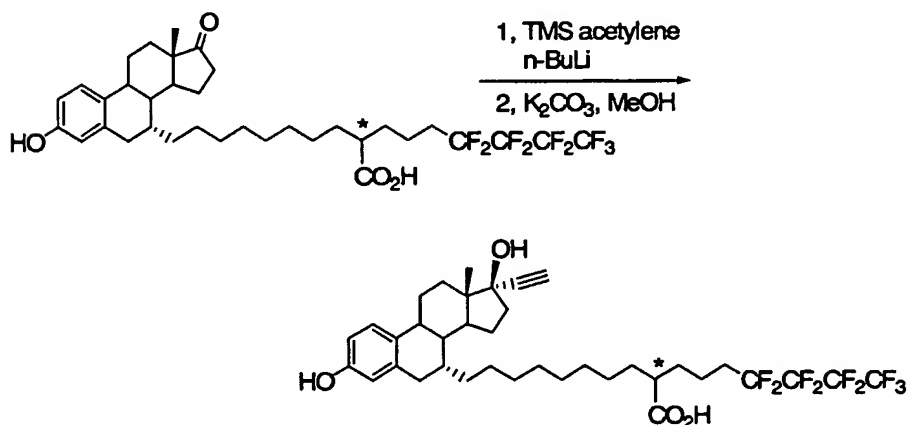
（２．８６ ｇ、７１％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) : δ 7.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, C1-CH), 6.63 (dd, $J=2.5$,
 8.4Hz , 1H, C2-CH), 6.54 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H, C4-CH), 2.86 (dd, $J=16.2$,
 5.0Hz , 1H), 2.70 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 2.62 (s, 1H, acetylene-CH), 2.45-
 2.25 (m, 4H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.80-0.90 (m, 25H), 0.89 (s, 3H).

LC-MASS : m/e 727 ($M^+ + 1$)

HPLC ($\lambda=280\text{ nm}$) : >99% (Chiralpack AD) (Hexane: i -PrOH:AcOH=90:10:0.1,
 1.0 ml/min, 30 $^\circ\text{C}$)
 >99% (YMC-ODS-A) (MeCN: H_2O :TFA=75:25:0.1, 1.0 ml/min,
 25 $^\circ\text{C}$)

[実施例 6]



トリメチルシリルアセチレン（１．８２ ｍｌ、１３．１ ｍｍｏｌ）を脱水テトラヒドロフラ

- ン (6.4 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、 -78°C に冷却した。n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (8.0 ml, 12.5 mmol) を -78°C のままゆっくりと滴下し、その温度のまま10分間攪拌した。続けて、実施例2で得られた化合物2 (920 mg, 1.31 mmol) をテトラヒドロフラン (13.8 ml) に溶解した溶液を、 -78°C にて先に調製した反応溶液に加えた。10分攪拌した後、室温まで昇温し、さらに1時間半攪拌した後、反応液にメタノール (18.4 ml) を加えた。続けて炭酸カリウム (920 mg) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。希塩酸水を加え ($\sim\text{pH } 2$)、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下、有機溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:ヘキサン=1:3 \sim 1:2) にて精製し、高純度なフラクションだけを集めて10- (3, 17 β -dihydroxy-17 α -ethynyl-estra-1, 3, 5(10)-trien-7 α -yl)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl) decanoic acid (化合物5) (489 mg, 51%) を得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : δ 7.15 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H, C1-CH), 6.63 (dd, $J=2.7, 8.4\text{ Hz}$, 1H, C2-CH), 6.54 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H, C4-CH), 2.86 (dd, $J=16.2, 5.1\text{ Hz}$, 1H), 2.71 (d, $J=16.2\text{ Hz}$, 1H), 2.62 (s, 1H, acetylene-CH), 2.45-2.25 (m, 4H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.80-0.90 (m, 25H), 0.89 (s, 3H).
- HPLC ($\lambda=280\text{ nm}$) : $>99\%$ (Chiralpack AD) (Hexane:i-PrOH:AcOH=90:10:0.1, 1.0 ml/min, 25°C)
- $>98\%$ (YMC-ODS-A) (MeCN:H₂O:TFA=75:25:0.1, 1.0 ml/min, 25°C)

25 [試験例1] 骨髄由来破骨細胞前駆細胞が成熟破骨細胞に分化する過程に対する影響

ddYマウス (雄、7-9週齢) の頸骨から分離した骨髄細胞を、マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF、10 ng/ml) 存在下、細胞培養プレートで3日間培養した。PBSで浮遊細胞を洗浄、除去後、プレート上に接着している細胞を破骨細胞前駆細胞とした。更にM-CSF (10 ng/ml) と可溶型RANK ligand

(sRANKL、40 ng/ml) を添加し、3 - 4 日間培養して破骨細胞の成熟化を誘導した。この時同時に化合物 1、または溶媒のみ（エタノール）を添加し、その影響を検討した。破骨細胞の成熟化は、酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ

- (TRAP) 染色を行い、3 核以上のTRAP染色された細胞をカウントすることにより評価した。表 1 および図 1 に、48穴プレートを用いて 1 穴あたりに産生された成熟破骨細胞数を $n = 3$ で評価した時の平均値とSDを示した。

表 1

添加刺激剤	成熟破骨細胞数(個数/穴)
M-CSF	0 ± 0
M-CSF + sRANKL	228 ± 23
M-CSF + sRANKL + 化合物 1 (10^{-5} mol/L)	34 ± 10
M-CSF + sRANKL + 化合物 1 (10^{-4} mol/L)	0 ± 0

10 [経口投与時のAUCの測定]

化合物の経口投与時のAUCは以下の試験により測定した。

[試験例 2] マウスを使用した試験

- 試験物質 (30 mg/kg) の 5%アラビアゴム懸濁液 (10 ml/kg) を、
 15 ICRマウス（雌、8 - 10 週齢）にマウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与し、一定時間後（15、30分、1、2、4、6、8、24、48時間）に腹部大静脈より全血を採取した（各時間 $n = 3$ ）。得られた血漿中の試験物質の濃度をHPLC（溶離液アセトニトリル/水）を用いて測定し、各時間の平均血漿中濃度を用いてモーメント解析によりAUCを求めた。試験化合物としては、化合物 1、
 20 化合物 2、化合物 4、化合物 5 を用いた。対照化合物としては、実施例 1 の工程 1 において調製した第 1 成分（対照化合物 2）と第 2 成分（対照化合物 1）を用いた。

表 2

試験物質	AUC _∞ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
化合物 1	468.35
化合物 2	722.55
化合物 4	202.10
化合物 5	661.00
対照化合物 1	273.64
対照化合物 2	469.73

本発明の化合物は、対応する17位水酸化体（対照化合物 1、2）に比べ、経口投与時のAUCが高く、経口投与においても強い薬理効果を示すことが期待される。

〔試験例 3〕サルを使用した試験

試験物質（3mg/kg）のPEG/水/エタノール溶液〔8/4/3（v/v）〕（3ml/kg）を、カニクイサル（雌、3～5才、2.5～4kg）に
 10 鼻腔から胃まで挿入したカテーテルを通して経口投与した後、48時間にわたり経時的（15, 30分, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48時間）に血液約1mLを採取した。得られた血漿中の試験物質の濃度をLC/MS/MS（ESI, 溶離液アセトニトリル/水）を用いて測定し、モーメント解析によりAUC
 15 物としては、実施例 1 の工程 1 において調製した第 2 成分を用いた。

表 3

試験物質	AUC _∞ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
化合物 1	2.42
化合物 4	3.8
対照化合物 1	0.42

本発明の化合物は、霊長類であるサルにおいても、対応する 17 位水酸化体

(対照化合物 1) に比べ、経口投与時の AUC が高く、ヒトを含む霊長類に経口投与した場合も強い薬理効果を示すことが期待される。なお本発明において、霊長類とは、ヒトを含むサル目を意味する。

5 [試験例 4]

アンチ-エストロゲン活性 (経口投与)

アンチ-エストロゲン活性の測定は、卵巢除去手術を受けて 2 週間経過したマウス (ICR, 体重 30 ± 2 g) に 17β -エストラジオールベンゾアート (Sigma) をマウス当り $0.1 \mu\text{g}$ ずつ 3 日間皮下注射し、子宮重量の増加を試験化合物が抑制する程度を測定することにより行なった。この試験で試験化合物及び対照化合物を 5% アラビアゴム溶液に懸濁させ、3 日間毎日 1 回 10 mg/kg ずつ経口投与した。最終投与 24 時間後に試験動物を屠殺し、子宮を摘出し、重量を測定した。測定結果は次の表 4 に記載した。

15 表 4.

化合物	抑制率 (%)
化合物 1	96
化合物 3	99
化合物 4	94
化合物 5	96

[試験例 5] エストロゲン受容体ダウンレギュレーション活性

試薬および器具

用いた試薬、器具のうち、Tris(hydroxymethyl)aminomethane、Dithiothreitol および Glycerol は、Nacalai tesque より入手した。また、Protease inhibitor 錠剤は、Boehringer Mannheim より入手した。使用した使用細胞および培養液のうち、ヒト乳癌株 MCF-7 は ATCC より、Fetal calf serum (FCS) は Hyclone より、DMEM は、Invitrogen より、PBS(-) は ニッスイ (株) より、それぞれ入手した。

25 可溶化バッファの調製

1 mol/L Tris-HCl buffer (pH=7.4) を蒸留水で50倍希釈して20 mmol/L Tris-HCl buffer (pH=7.4) を調製し、DithiothreitolとGlycerolを終濃度でそれぞれ1 mmol/L、10%になるように添加した。さらに、バッファー50 mL当り1錠のprotease inhibitor錠剤を添加した。この溶液を可溶化バッファーとして
5 用いた。

核内エストロゲン受容体 (EgR) の定量

核内エストロゲン受容体 (EgR) 定量用サンプルの調製は、以下の手順で行った。5% FCS/DMEMで培養したMCF-7を 4×10^5 cells/dishで6 cmデッシュにまきこみ3日間培養した後、終濃度1~100 nmol/Lの化合物1, 化合物2および終濃度1~1000 nmol/Lの化合物4、終濃度1~10000 nmol/Lの化合物5存在下でさら
10 ちに2日間培養した。その後、PBS(-)で細胞を洗浄し可溶化バッファーを添加した後、-80℃と室温で凍結融解を2回繰り返し、4℃で10分間、4000 r.p.m. (遠心器: TOMY, Model MX-150) で遠心した。遠心後の沈殿に500 mmol/L NaClを含む可溶化バッファーを添加して4℃で約30分間、マイクロチューブミキサー (TOMY,
15 Model MT-360) で処理した。4℃で30分間、15000 r.p.m. (遠心器: TOMY, Model MX-150) で遠心して上清を採取してこれを核抽出サンプルとして-80℃で保存した。調製した核抽出サンプル中のEgR量は、EgR測定キット (ER-EIA「アボット」 (ダイナボット)) で測定した。

試験結果として、化合物1, 2, 4および5の IC_{50} 値を表5に示す。化合物
20 1, 2, 4および5は用量依存的に核内EgR量を減少させた。

表5.

	IC_{50} (nmol/L)
化合物1	8.4
25 化合物2	8.7
化合物4	14
化合物5	100

エストロゲン受容体ダウンレギュレーターであるファスロデックスは、臨床試

験において、乳癌に対する奏効率および奏効期間がSERM系薬剤やアロマターゼ阻害剤より優れていること(Journal of Clinical Oncology 20, 3386-3395, 2002), (Endocrine-Related Cancer 9, 267-276, 2002)、および、タモキシフェン抵抗性乳癌にも効果があったことが明らかとなっている(British Journal of

5 Cancer 74, 300-308, 1996)。

本発明の化合物は、試験例 5 から明らかなように、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター作用を有するため、SERM系薬剤やアロマターゼ阻害剤より優れた乳癌治療薬となること、および、タモキシフェン抵抗性乳癌に優れた効果を示すことが期待される。

10

産業上の利用の可能性

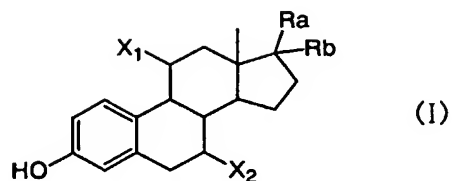
本発明の化合物は、破骨細胞前駆細胞の破骨細胞への分化の抑制活性、アンチーエストロゲン活性、エストロゲン受容体ダウンレギュレーション活性等の優れた薬理活性を有し、医薬として有用である。また、経口投与においてもアンチー

15 エストロゲン活性等の優れた薬理効果を示し、医薬として有用である。さらに、経口投与時のAUCが高く、経口投与用の医薬として有用である。また本発明の化合物は、霊長類に投与した場合特に高いAUCを示すので、ヒトを含む霊長類用の医薬として特に好ましく用いることができる。

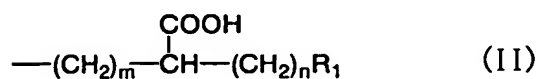
20

請求の範囲

1. 式 (I)



- 5 (式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



で表される基を表し；

R_1 は炭素数 1～7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を表し；

- 10 R_a は水酸基を表し、 R_b は炭素数 2～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表し、または R_a および R_b は、それらが結合している炭素原子と一緒になってカルボニル基を表し；

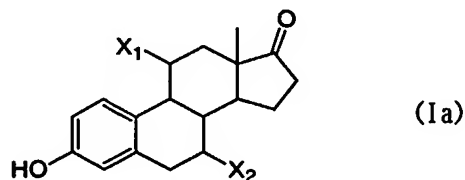
m は 2～14 の整数であり；

n は 2～7 の整数である。

- 15 ただし、 X_1 および X_2 は同時に水素原子であることはない。)

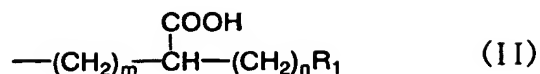
で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステル。

2. 式 (I a)



20

(式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



で表される基を表し；

R_1 は炭素数 1～7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を表し；

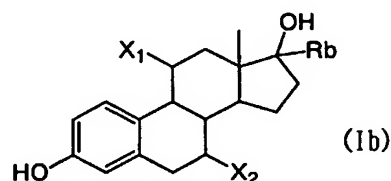
5 m は 2～14 の整数であり；

n は 2～7 の整数である。

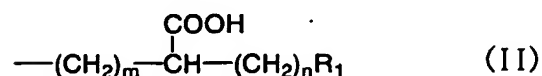
ただし、 X_1 および X_2 は同時に水素原子であることはない。）

で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステル。

10 3. 式 (I b)



(式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



15

で表される基を表し、

R_1 は炭素数 1～7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を表し；

R_b は炭素数 2～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表し；

m は 2～14 の整数であり；

20 n は 2～7 の整数である。

ただし、 X_1 および X_2 は同時に水素原子であることはない。）

で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、もしくはこれらのエステル。

4. m が 4～10 の整数であり、 n が 2～6 の整数である請求項 1～3 に記載

の化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステル。

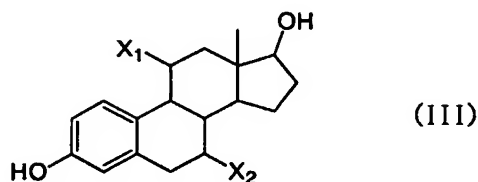
5. mが8であり、nが3である請求項1～3に記載の化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステル。

5 6. 請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステル、を有効成分として含有する医薬組成物。

7. 骨粗鬆症の治療または予防のために使用される、請求項6に記載した医薬組成物。

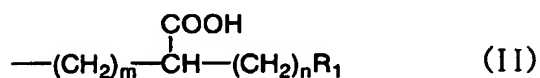
10 8. 乳癌の治療または予防のために使用される、請求項6に記載した医薬組成物。

9. 式 (III)



15

(式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



20 で表される基を表し；

R_1 は炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を表し；

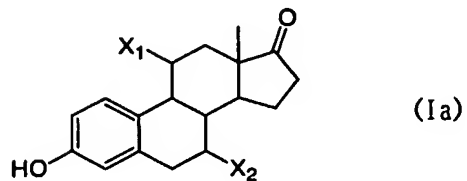
mは2～14の整数であり；

nは2～7の整数である。

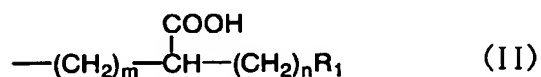
ただし、 X_1 および X_2 は同時に水素原子であることはない。))

25 で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれら

の塩、若しくはこれらのエステルを酸化する工程を含む、式 (I a)



- 5 (式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



で表される基を表し、

R_1 は炭素数 1 ~ 7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲンアルキル基を表し、

- 10 m は 2 ~ 14 の整数であり、

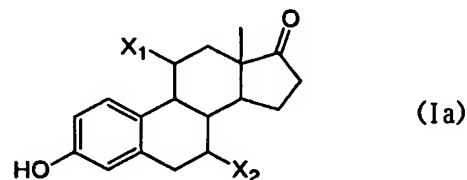
n は 2 ~ 7 の整数である。

ただし、 X_1 および X_2 は同時に水素原子であることはない。))

で示される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを製造する方法。

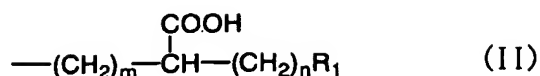
- 15 10. 酸化反応をOppenauer酸化によって行うことを特徴とする請求項 9 記載の製造方法。

11. 式 (I a)



20

(式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



で表される基を表し；

R_1 は炭素数 1～7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を表し；

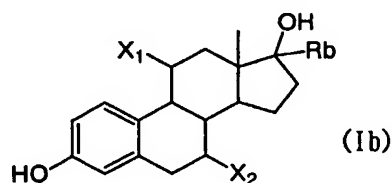
5 m は 2～14 の整数であり；

n は 2～7 の整数である。

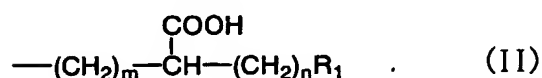
ただし、 X_1 および X_2 は同時に水素原子であることはない。）

で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルをアルキニル化する工程を含む、式 (I b)

10



(式中、 X_1 および X_2 は、独立して水素原子または式 (I I)



15

で表される基を表し；

R_1 は炭素数 1～7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を表し；

R_b は炭素数 2～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表し；

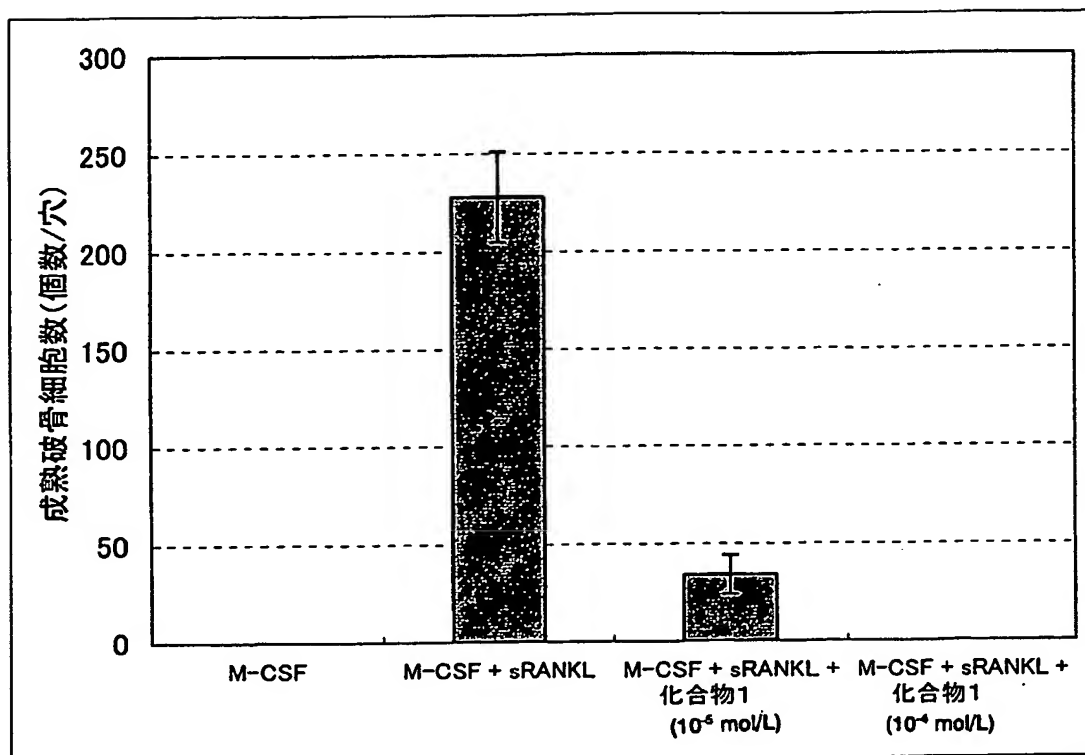
m は 2～14 の整数であり；

20 n は 2～7 の整数である。

ただし、 X_1 および X_2 は同時に水素原子であることはない。）

で示される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを製造する方法。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/04222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07J1/00, A61K31/566, A61P19/10, 35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07J1/00, A61K31/566, A61P19/10, 35/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/42186 A1 (C & C RESEARCH LAB.), 14 June, 2001 (14.06.01), & AU 2001018883 A & EP 1241158 A1 & JP 2003-40834 A & NO 2002002783 A	1-11
P, A	WO 03/004515 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 16 January, 2003 (16.01.03), (Family: none)	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 May, 2003 (26.05.03)Date of mailing of the international search report
10 June, 2003 (10.06.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl¹ C07J1/00, A61K31/566, A61P19/10, 35/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl¹ C07J1/00, A61K31/566, A61P19/10, 35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/42186 A1 (C & C RESEARCH LAB.) 2001.06.14 & AU 2001018883 A & EP 1241158A 1 & JP 2003-40834 A & NO 2002002783 A	1-11
PA	WO 03/004515 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 2003.01.16 (ファミリーなし)	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
26.05.03

国際調査報告の発送日
10.06.03

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
富永 保



4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490